

**Prioritätsbescheinigung über die Einreichung
einer Patentanmeldung**

Aktenzeichen: 102 40 025.3

Anmeldetag: 27. August 2002

Anmelder/Inhaber: Merck Patent GmbH, Darmstadt/DE

Bezeichnung: Verfahren zur Herstellung von Aminoalkoholen

IPC: C 07 B, C 07 C

**Die angehefteten Stücke sind eine richtige und genaue Wiedergabe der
ursprünglichen Unterlagen dieser Patentanmeldung.**

München, den 30. April 2003
Deutsches Patent- und Markenamt
Der Präsident
Im Auftrag

Joost

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

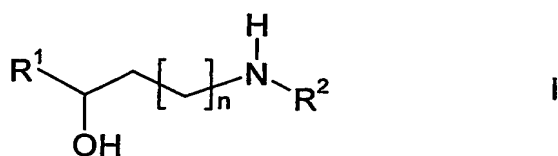
Best Available Copy

**Merck Patent Gesellschaft
mit beschränkter Haftung
64271 Darmstadt**

**Verfahren zur Herstellung von
Aminoalkoholen**

Verfahren zur Herstellung von Aminoalkoholen

Die Erfindung betrifft ein Verfahren zur enantioselektiven Herstellung von Aminoalkoholen der Formel I



worin

R^1 einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch R^3 und/oder R^4 substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest,

R^2 Alkyl mit 1-20 C-Atomen oder H,

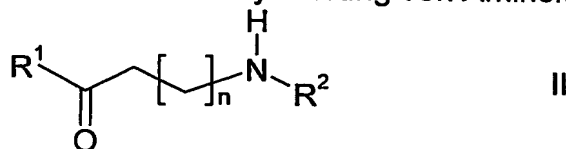
R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl oder Alkoxy mit 1-20 C-Atomen, Aryl, Aryloxy oder COOR^2 , F, Cl, Br, OH, CN, NO_2 , $\text{N(R}^2\text{)}_2$ oder NHCOR_2

und

n 0, 1, 2 oder 3

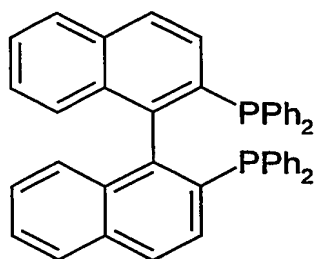
bedeuten,

durch enantioselektive Hydrierung von Aminoketonen der Formel II



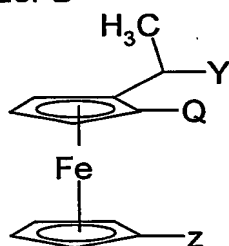
worin

R^1, R^2 und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, in Gegenwart eines nicht-racemischen Katalysators, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex handelt, worin das Übergangsmetall mit einem chiralen Diphosphinliganden A



A

oder B



B

worin

Y OH, P(Cyclohexyl)₂, P(3,5-dimethylphenyl)₂ oder P(C(CH₃)₃)₂,Z H oder P(Phenyl)₂,Q PPh₂, P(Cyclohexyl)₂, P[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]₂,P(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)₂ oder P(C(CH₃)₃)₂

und

Ph Phenyl, Methylphenyl oder Dimethylphenyl
bedeutet, komplexiert ist.

Die Verbindungen der Formel II werden vorzugsweise als

Säureadditionssalze eingesetzt, wobei sich insbesondere die

Säureadditionssalze starker Säuren wie z.B. Halogenwasserstoffsäure,

Methyl-, p-Toluol- oder Benzolsulfonsäure, Perchlor-, Schwefel- oder

Phosphorsäure eignen. Besonders bevorzugt sind Säureadditionssalze mit

Schwefelsäure oder die Hydrochloride der Verbindungen der Formel II. Bei

Verwendung der Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel II

werden die Säureadditionssalze der Verbindungen der Formel I erhalten,

aus denen die freien Basen durch Zusatz einer starken Base wie

Alkalicarbonat oder -hydroxid freisetzen lässt.

Gegenstand der Erfindung ist daher insbesondere ein Verfahren zur Herstellung der optisch aktiven Formen, sowie der Salze, Hydrate und Solvate, z.B. Alkoholate, der Verbindungen der Formel I.

5 Die Erfindung ermöglicht die Synthese optisch aktiver, arylsubstituierter β -Monoalkylaminopropanole, welche sich als Vorstufen in der Herstellung von Antidepressiva eignen.

Insbesondere eröffnet sie die Möglichkeit enantiomerenreines oder enantiomerenangereichertes (S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol in einfacher Weise ausgehend von 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon zu erhalten. Ebenso läßt sich enantiomerenreines oder enantiomerenangereichertes (S)-3-Methylamino-1-phenyl-1-propanol in einfacher Weise ausgehend von 3-Methylamino-1-phenyl-1-propanon erhalten.

15 Durch Spaltung des racemischen Alkohols läßt sich das gewünschte Enantiomer von 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol naturgemäß in maximal 50 % Ausbeute erhalten (z.B. analog zu Chirality 2000, 12, 26 oder EP 650965).

20 In J. Labelled Compd. Radiopharm. 1995, 36(3), 213 und Tetrahedron Lett. 1990, 31(49), 7101 wird die asymmetrische Synthese von (S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol beschrieben. Jedoch erfordern beide Synthesewege weitere Transformationen bzw. den stöchiometrischen Einsatz eines chiralen Reagenzes.

25 Dagegen führt das hier beschriebene, erfindungsgemäße Verfahren ohne weitere Transformationen mit hoher Selektivität und Ausbeute zum gewünschten Enantiomer des Endprodukts.

Generell gilt die homogene Hydrierung von β -Aminoketonen als problematisch, da größtenteils statt des gewünschten Alkohols Eliminierungsprodukte erhalten werden (J. Organomet. Chem. 1982, 232, C17 oder Synlett, 1997, 1306). Beim erfindungsgemäßen Verfahren erweist sich diese Eliminierung als unkritisch.

30 Vergleichbare Verfahren zur Herstellung von β -Aminoalkoholen werden in Synlett 1991, 689 beschrieben, wobei ähnliche Verbindungen jedoch mit

35

deutlich schlechteren Enantioselektivitäten zu den entsprechenden Alkoholen reduziert werden.

Der in Org. Lett. 2000, 2(12), 1749 verwendete homogene Rutheniumkatalysator in der Hydrierung des β -Dimethylaminoketons liefert den Alkohol zwar mit ähnlich guten Selektivitäten; um aber das gewünschte (S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol bzw. S)-3-Methylamino-1-phenyl-1-propanol zu erhalten, ist im Gegensatz zum erfindungsgemäßen Verfahren eine im Anschluss durchzuführende, aufwendige Demethylierung erforderlich. Als besonders nachteilig erweist sich hierbei die Bildung des giftigen und canzerogenen Methylchlorids.

Der Erfindung lag daher die Aufgabe zugrunde, ein Herstellungsverfahren für Verbindungen zu finden, die insbesondere als Zwischenprodukte bei der Synthese von Arzneimitteln verwendet werden können und die oben genannten Nachteile nicht aufweist.

Es wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel I und ihre Salze, die wichtige Zwischenprodukte zur Herstellung von Arzneimitteln darstellen, insbesondere von solchen, die beispielsweise Wirkungen auf das Zentralnervensystem zeigen, durch enantioselektive Hydrierung von Verbindungen der Formel II in Gegenwart eines chiralen, nicht-racemischen Übergangsmetall-Katalysators erhalten werden können.

Vor- und nachstehend haben die Reste R^1 , R^2 , R^3 , R^4 und der Index n die bei den Formeln I bis II angegebenen Bedeutungen, falls nicht ausdrücklich etwas anderes angegeben ist.

In den vorstehenden Formeln hat Alkyl 1 bis 20 C-Atome, vorzugsweise 1 bis 6, insbesondere 1, 2, 3 oder 4 C-Atome. Alkyl bedeutet vorzugsweise Methyl oder Ethyl, weiterhin Propyl, Isopropyl, ferner auch Butyl, Isobutyl, sek.-Butyl oder tert.-Butyl.

R^1 ist vorzugsweise ein unsubstituierter oder durch R^3 und/oder R^4 substituierter aromatischer carbocyclischer oder heterocyclischer Rest.

Dieser Rest kann ein oder mehrkernig sein und ist vorzugsweise ein- oder

zweikernig, insbesondere aber einkernig. R¹ ist besonders bevorzugt unsubstituiert.

Sofern R¹ einen carbocyclischen Rest bedeutet, ist dieser Rest vorzugsweise z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorophenyl.

Sofern R¹ einen heterocyclischen Rest bedeutet, kommt vorzugsweise z.B. 2- oder 3-Furyl, 2- oder 3-Thienyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolyl, 1-, 2, 4- oder 5-Imidazolyl, 1-, 3-, 4- oder 5-Pyrazolyl, 2-, 4- oder 5-Oxazolyl, 3-, 4- oder 5-Isoxazolyl, 2-, 4- oder 5-Thiazolyl, 3-, 4- oder 5-Isotiazolyl, 2-, 3- oder 4-Pyridyl, 2-, 4-, 5- oder 6-Pyrimidinyl, weiterhin bevorzugt 1,2,3-Triazol-1-, -4- oder -5-yl, 1,2,4-Triazol-1-, -3- oder 5-yl, 1- oder 5-Tetrazolyl, 1,2,3-Oxadiazol-4- oder -5-yl, 1,2,4-Oxadiazol-3- oder -5-yl, 1,3,4-Thiadiazol-2- oder -5-yl, 1,2,4-Thiadiazol-3- oder -5-yl, 1,2,3-Thiadiazol-4- oder -5-yl, 3- oder 4-Pyridazinyl, Pyrazinyl, 1-, 2-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Indolyl, 4- oder 5-Isoindolyl, 1-, 2-, 4- oder 5-Benzimidazolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzopyrazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzoxazolyl, 3-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisoxazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzothiazolyl, 2-, 4-, 5-, 6- oder 7-Benzisothiazolyl, 4-, 5-, 6- oder 7-Benz-2,1,3-oxadiazolyl, 2-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinolyl, 1-, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Isochinolyl, 3-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Cinnolyl, 2-, 4-, 5-, 6-, 7- oder 8-Chinazolinyl, 5- oder 6-Chinoxalyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8-2H-Benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 1,3-Benzodioxol-5-yl, 1,4-Benzodioxan-6-yl, 2,1,3-Benzothiadiazol-4- oder -5-yl oder 2,1,3-Benzoxadiazol-5-yl in Frage.

Die heterocyclischen Reste können auch teilweise oder vollständig hydriert sein. Als heterocyclischer Rest kann also z. B. auch 2,3-Dihydro-2-, -3-, -4- oder -5-furyl, 2,5-Dihydro-2-, -3-, -4- oder 5-furyl, Tetrahydro-2- oder -3-furyl, 1,3-Dioxolan-4-yl, Tetrahydro-2- oder -3-thienyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 2,5-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrrolyl, 1-, 2- oder 3-Pyrrolidinyl, Tetrahydro-1-, -2- oder -4-imidazolyl, 2,3-Dihydro-1-, -2-, -3-, -4- oder -5-pyrazolyl, Tetrahydro-1-, -3- oder -4-pyrazolyl, 1,4-Dihydro-1-, -2-, -3- oder -4-pyridyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5- oder -6-pyridyl, 1-, 2-, 3- oder 4-Piperidinyl, 2-, 3- oder 4-Morpholinyl, Tetrahydro-2-, -3- oder -4-pyranyl, 1,4-Dioxanyl, 1,3-Dioxan-2-, -4- oder -5-yl, Hexahydro-1-, -3- oder -4-pyridazinyl, Hexahydro-1-, -2-, -4- oder -5-

pyrimidinyl, 1-, 2- oder 3-Piperazinyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-chinolyl, 1,2,3,4-Tetrahydro-1-, -2-, -3-, -4-, -5-, -6-, -7- oder -8-isochinolyl, 2-, 3-, 5-, 6-, 7- oder 8- 3,4-Dihydro-2H-benzo[1,4]oxazinyl, weiter bevorzugt 2,3-Methylenedioxyphenyl, 3,4-Methylenedioxyphenyl, 2,3-Ethylendioxyphenyl, 3,4-Ethylendioxyphenyl, 3,4-(Difluormethylenedioxy)-phenyl, 2,3-Dihydrobenzofuran-5- oder 6-yl, 2,3-(2-Oxo-methylenedioxy)-phenyl oder auch 3,4-Dihydro-2H-1,5-benzodioxepin-6- oder -7-yl, ferner bevorzugt 2,3-Dihydrobenzofuranyl oder 2,3-Dihydro-2-oxo-furanyl verwendet werden.

Die genannten heterocyclischen Reste können zusätzlich durch R^3 und/oder R^4 substituiert sein.

R^1 bedeutet insbesondere bevorzugt Phenyl oder 2-Thienyl.

R^2 bedeutet vorzugsweise Methyl, Ethyl, n-Propyl oder iso-Propyl, insbesondere aber Methyl.

R^3 und R^4 bedeuten unabhängig voneinander H, Methyl, insbesondere H.

n ist bevorzugt 0 oder 1, insbesondere 1.

Aryloxy bedeutet vorzugsweise z.B. Phenyloxy, o-, m- oder p-Tolyloxy, o-, m- oder p-Hydroxyphenyloxy, o-, m- oder p-Methoxyphenyloxy, o-, m- oder p-Fluorophenyloxy.

Aryl bedeutet vorzugsweise z.B. Phenyl, o-, m- oder p-Tolyl, o-, m- oder p-Hydroxyphenyl, o-, m- oder p-Methoxyphenyl, o-, m- oder p-Fluorophenyl.

Bevorzugt werden die chiralen Liganden der Formel A eingesetzt.

Ph bedeutet Phenyl, 2-, 3- oder 4-Methylphenyl, 2,3-, 2,4-, 2,5-, 2,6-, 3,4- oder 3,5-Dimethylphenyl.

Ph bedeutet vorzugsweise Phenyl, 4-Tolyl oder 3,5-Dimethylphenyl, wobei 4-Tolyl besonders bevorzugt ist.

Y bedeutet bevorzugt $P(C(CH_3)_3)_2$.

Z bedeutet vorzugsweise H.

Q bedeutet vorzugsweise $P(Phenyl)_2$.

5 Bevorzugt sind chirale Liganden der Formel B, worin Z die Bedeutung H aufweist und Y $P(C(CH_3)_3)_2$. Ferner sind solche Liganden der Formel B bevorzugt, worin Z die Bedeutung $P(Phenyl)_2$ und Y die Bedeutung OH aufweist.

10 Bevorzugt sind ferner Liganden der Formel B mit den folgenden Kombinationen der Reste Q und Y:

Q = PPh_2 ; Y = $P(Cyclohexyl)_2$

Q = PPh_2 ; Y = $P(tert.-Butyl)_2$

Q = $P(Cyclohexyl)_2$; Y = $P(Cyclohexyl)_2$

15 Q = PPh_2 ; Y = $P(3,5-dimethylphenyl)_2$

Q = $P[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]_2$; Y = $P(Cyclohexyl)_2$

Q = $P(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)_2$; Y = $P(3,5-dimethylphenyl)_2$

Q = $P[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]_2$; Y = $P(3,5-dimethylphenyl)_2$

Q = $P(Cyclohexyl)_2$; Y = $P(tert.-Butyl)_2$

20 Q = $P(tert.-Butyl)_2$; Y = $P(3,5-dimethylphenyl)_2$

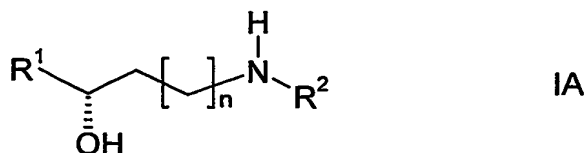
Das erfindungsgemäße Verfahren eignet sich besonders zur Herstellung der Alkohole (S)-3-Methylamino-1-phenyl-1-propanol oder (S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol, die sich vorteilhaft zu den Wirkstoffen Duloxetine, Fluoxetine, Tomoxetine und LY227942 weiterverarbeiten lassen.

25 Die Verbindungen der Formel I weisen ein oder mehrere chirale Zentren auf und können daher in verschiedenen stereoisomeren Formen vorkommen. Die Formel I umschließt alle diese Formen.

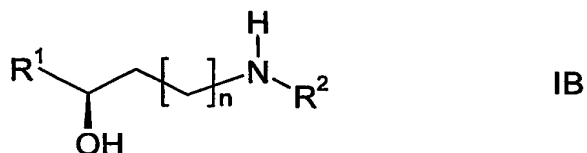
30

Der Ausdruck „enantioselektive Herstellung“ definiert ein Verfahren, daß als Reaktionsprodukt in der Regel eine Mischung enthaltend eine Verbindung der Formel IA

35



und eine Verbindung der Formel IB



worin R^1 , R^2 und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, hervorbringt, wobei diese Mischung nicht racemisch ist und vorzugsweise je nach Chiralität und Selektivität des verwendeten Katalysators nur noch Spuren des unerwünschten Enantiomers aufweist. In diesem Falle wird vorstehend und nachfolgend näherungsweise von einem Verfahren zur Herstellung der enantiomerenreinen Verbindungen der Formel IA oder IB gesprochen. Verfahren zur Herstellung der enantiomerenreinen Verbindungen der Formel IA sind bevorzugt.

Insgesamt wurde gefunden, daß die Verbindungen der Formel II mit den enantiomerenreinen, die Phosphine A oder B enthaltenden Rhodium-Phosphin-Komplexen zu enantiomerenreinen oder enantiomerenangereicherten Verbindungen der Formel I hydriert werden können.

Gegenstand der Erfindung ist auch ein Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem chiralen, nicht-racemischen Katalysator um einen enantiomerenangereicherten Übergangsmetallkomplex, enthaltend ein oder mehrere Metalle oder deren Salze ausgewählt aus der Gruppe Rhodium, Iridium, Ruthenium und Palladium handelt. Besonders bevorzugt werden Übergangsmetallkomplexe enthaltend Rhodium oder Rhodiumsalze eingesetzt.

Besonders bevorzugt werden Übergangsmetallsalze enthaltend Sulfat, Chlorid, Methansulfonat, Toluolsulfonat, Hexachloroantimonat, Hexafluoroantimonat oder Trifluormethansulfonat als Anion.

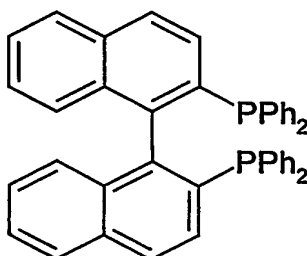
- 5 Bevorzugt werden enantiomerenreine Übergangsmetallkomplexe eingesetzt.

Der Ausdruck „enantiomerenrein“ bezeichnet vorstehend und im folgenden eine Enantiomerenreinheit von >90% ee, vorzugsweise > 92% ee und insbesondere >99 % ee.

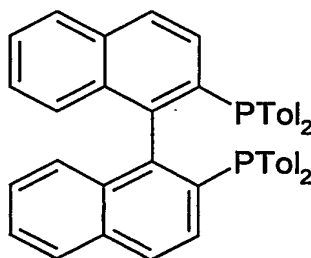
Je nach Wahl des (R)- oder (S)-Enantiomeren des Liganden im Katalysator wird das (R)- oder (S)-Enantiomere im Überschuß erhalten.

- 15 Besonders bevorzugt sind die Liganden:

(S)-BINAP:



(S)-TolBINAP:



- 30 worin Tol 4-methylphenyl bedeutet. (S)-TolBINAP ist besonders bevorzugt.

Als Ausgangsverbindung zur Herstellung der chiralen Liganden dienen vorzugsweise Verbindungen wie z.B. [Rh(COD)₂]OTf (Rhodium-cyclooctadien-triflat), [Rh(COD)Cl]₂, [Rh(COD)₂]BF₄, [Ir(COD)Cl]₂, [Ir(COD)₂]BF₄, [Rh(NBD)Cl]₂ (Rhodiumnorbomadienchlorid), [Rh(Ethylen)₂Cl]₂ oder [Ru(COD)Cl]₂. [Rh(COD)Cl]₂ ist bevorzugt.

Die Verbindungen der Formel II und auch die Ausgangsstoffe zu ihrer Herstellung werden im übrigen nach an sich bekannten Methoden hergestellt, wie sie in der Literatur (z.B. in den Standardwerken wie Houben-Weyl, Methoden der organischen Chemie, Georg-Thieme-Verlag, Stuttgart) beschrieben sind, und zwar unter Reaktionsbedingungen, die für die genannten Umsetzungen bekannt und geeignet sind. Dabei kann man auch von an sich bekannten, hier nicht näher erwähnten Varianten Gebrauch machen.

Die Ausgangsstoffe können, falls erwünscht, auch in situ gebildet werden, so daß man sie aus dem Reaktionsgemisch nicht isoliert, sondern sofort weiter zu den Verbindungen der Formel I umsetzt.

Als Lösungsmittel eignen sich z.B. Wasser, Kohlenwasserstoffe wie Hexan, Petrolether, Benzol, Toluol oder Xylol; chlorierte Kohlenwasserstoffe wie Trichlorethylen, 1,2-Dichlorethan, Tetrachlorkohlenstoff, Chloroform oder Dichlormethan; Alkohole wie Methanol, Ethanol, Isopropanol, n-Propanol, n-Butanol oder tert.-Butanol; Ether wie Diethylether, Diisopropylether, Tetrahydrofuran (THF) oder Dioxan; Glykolether wie Ethylenglykolmonomethyl- oder -monoethylether (Methylglykol oder Ethylglykol), Ethylenglykoldimethylether (Diglyme); Ketone wie Aceton, Methylethylketon oder Butanon; Amide wie Acetamid, Dimethylacetamid oder Dimethylformamid (DMF); Nitrile wie Acetonitril; Sulfoxide wie Dimethylsulfoxid (DMSO); Schwefelkohlenstoff; Nitroverbindungen wie Nitromethan oder Nitrobenzol; Ester wie Methylacetat oder Ethylacetat, gegebenenfalls auch Gemische der genannten Lösungsmittel untereinander oder Gemische mit Wasser. Besonders bevorzugt sind Mischungen von Kohlenwasserstoffen mit Alkoholen, insbesondere Mischungen von Methanol mit Toluol.

Besonders bevorzugt ist ein Verfahren, bei dem in Gegenwart eines oder mehrere Alkohole, insbesondere Methanol, hydriert wird.

Die Reaktionszeit der enantioselektiven Hydrierung liegt je nach den angewendeten Bedingungen zwischen einigen Minuten und 14 Tagen, die

Reaktionstemperatur zwischen 0 und 200°C, normalerweise zwischen 10 und 150°C, vorzugsweise zwischen 20 und 130°C und insbesondere zwischen 20 und 70°C.

5 Üblicherweise liegt das Verhältnis Katalysator/Substrat zwischen 1:5000 und 1:50, besonders bevorzugt bei 1:2000 bis 1:100. Die Reaktionszeit liegt dann z.B. zwischen 3 und 20 Stunden. Die Hydrierung wird unter 1-200 bar Wasserstoff durchgeführt, vorzugsweise bei 3-100 bar, insbesondere 30 bis 70 bar.

10 Vorzugsweise werden die Umsetzungen unter sauerstofffreien Reaktionsbedingungen durchgeführt.

15 Zur Aufreinigung der Verbindungen der Formel I kann es vorteilhaft sein, eine Kristallisation an die Hydrierung anzuschließen. Hierbei werden insbesondere im Fall, daß R¹ 2-Thienyl und R² Methyl bedeutet, besonders hohe Enantiomerenüberschüsse erzielt, ohne daß signifikante Ausbeuteeinbußen in Kauf genommen werden müssen.

20 Gegenstand der Erfindung ist weiterhin die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Zwischenprodukte zur Synthese von Arzneimitteln. Entsprechende Arzneimittel sind beispielsweise in J. Labelled Compd. Radiopharm. 1995, 36(3), 213 genannt.

25 Gegenstand der Erfindung ist ferner die Verwendung der Verbindungen der Formel I als Zwischenprodukte zur Synthese von Arzneimitteln, die Wirkungen auf das Zentralnervensystem zeigen.

30 Vor- und nachstehend sind alle Temperaturen in °C und Drucke in bar angegeben.

Beispiele:

Alle Umsetzungen wurden unter inerten Bedingungen (d.h. wasserfreie und sauerstofffreie Reaktionsbedingungen) durchgeführt.

35 1. Herstellung der Katalysator-Substrat-Lösung:
Beispiel 1.1. :

11,2 mg $\text{Rh}(\text{COD})_2\text{OTf}$ (Rhodium-cyclooctadien-triflat) wurden in 5 ml Methanol gelöst und auf 0 °C gekühlt. Danach wurde eine gekühlte Lösung von 1.1eq (S)-(-)-2,2'Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl in 5 ml Methanol zugesetzt.

5

Beispiel 1.2. :

51,4 mg $[\text{Rh}(\text{COD})\text{Cl}]_2$ wurden in 4ml des Lösungsmittelgemisches Toluol/Methanol 5:1 gelöst und mit einer Lösung bestehend aus 5 ml Toluol, 1ml Methanol und 1.1 (S)-(-)-2,2'Bis(di-p-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl versetzt.

10

2. Probennahme und Analytik

Der Enantiomerenüberschuß des Hydrierprodukts wurde an chiraler HPLC-Phase bestimmt.

15

Beispiel 2:

In einem Stahlautoklaven werden zu 8,23 g 3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanon 5,3 mg Bis(1,5-Cyclooctadien)-dirhodium(I)dichlorid und 17,2 mg (S)-(-)-2,2'Bis(di-p-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl gegeben und dieser Mischung 50 ml Methanol und 50 ml Toluol zugesetzt. Nach verschließen des Reaktors wird durch mehrmaliges Spülen mit Stickstoff und anschließend Wasserstoff der Reaktor von Sauerstoff befreit.

20

Man beaufschlagt den Reaktor mit 55 bar Wasserstoff und erwärmt auf 50°C. Der Reaktionsverlauf wird durch den Druckabfall im Autoklaven verfolgt. Nach 15 Stunden ist der Umsatz vollständig.

25

Der gewünschte Alkohol wird mit einem Enantiomeren-Überschuß von 92,8% ee erhalten.

Beispiel 3:

Die gemäß Beispiel 2 erhaltene, ölige Rückstand wird in 300ml Wasser aufgenommen, 3 mal mit je 250ml Dichlormethan extrahiert und die organische Phase verworfen. Anschließend wird die wäßrige Phase erneut mit 250ml Dichlormethan versetzt, mit 41,0g 32%iger Natronlauge auf pH 14 gebracht und die Phasen getrennt. Die organische Phase wird vom Lösungsmittel befreit. Das erhaltene Öl wird bei 55 °C in 320 g MTB-Ether gelöst, mit 2,5 g Aktivkohle versetzt und heiß filtriert. Nachdem man die

30

35

fast farblose Lösung langsam auf Raumtemperatur abgekühlt hat, impft man mit wenigen Impfkristallen an und kühlt die Reaktionslösung 16 h auf $-15\text{ }^{\circ}\text{C}$ ab. Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und i. Vak. Getrocknet. Man erhält das gewünschte (S)-N-Methyl-3-hydroxy-3(2-thienyl)propanamins mit einem ee-Wert von $>99\%$.

5

10

15

20

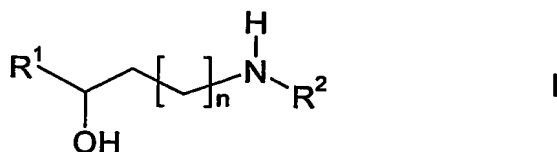
25

30

35

Patentansprüche

1. Verfahren zur enantioselektiven Herstellung von Aminoalkoholen der Formel I



worin

R^1 einen unsubstituierten oder einfach oder mehrfach durch R^3 und/oder R^4 substituierten, gesättigten, ungesättigten oder aromatischen carbocyclischen oder heterocyclischen Rest,

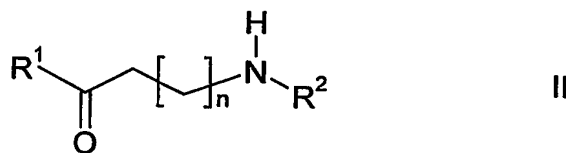
R^2 Alkyl mit 1-20 C-Atomen oder H,

R^3, R^4 jeweils unabhängig voneinander H, Alkyl oder Alkoxy mit 1-20 C-Atomen, Aryl, Aryloxy oder COOR^2 , F, Cl, Br, OH, CN, NO_2 , $\text{N}(\text{R}^2)_2$ oder NHCOR_2

und

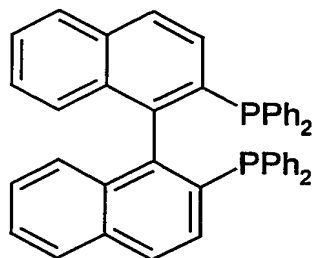
n 0, 1, 2 oder 3

bedeuten, durch enantioselektive Hydrierung von Aminoketonen der Formel II



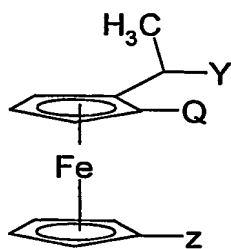
worin

R^1, R^2 und n die oben angegebene Bedeutung aufweisen, in Gegenwart eines nicht-racemischen Katalysators, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex handelt, worin das Übergangsmetall mit einem chiralen Diphosphinliganden A



A

5 worin Ph Phenyl, Methylphenyl, Dimethylphenyl bedeutet,
oder B



B

10 worin

Y OH, P(Cyclohexyl)₂, P(3,5-dimethylphenyl)₂ oder P(C(CH₃)₃)₂,

Z H oder P(Phenyl)₂,

Q PPh₂, P(Cyclohexyl)₂, P[3,5-bis(trifluoromethyl)phenyl]₂,
20 P(4-methoxy-3,5-dimethylphenyl)₂ oder P(C(CH₃)₃)₂

und

Ph Phenyl, Methylphenyl oder Dimethylphenyl
bedeutet, komplexiert ist.

- 25 2. Verfahren nach Anspruch 1, worin R¹ Phenyl oder 2-Thienyl bedeutet.
3. Verfahren nach Anspruch 1 oder 2, worin R² Methyl, Ethyl, n-Propyl
oder iso-Propyl bedeutet.
- 30 4. Verfahren nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 3, worin n 1
bedeutet.
5. Verfahren nach Anspruch 1 zur Herstellung von (S)-3-Methylamino-1-
phenyl-1-propanol oder (S)-3-Methylamino-1-(2-thienyl)-1-propanol
35 oder deren Säureadditionssalze.

- 5 6. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 5, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem chiralen, nicht-racemischen Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex enthaltend ein oder mehrere Metalle oder deren Salze ausgewählt aus der Gruppe Rhodium, Iridium, Ruthenium und Palladium, handelt.
- 10 7. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 6, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem chiralen, nicht-racemischen Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex handelt, enthaltend Rhodium oder dessen Salze.
- 15 8. Verfahren nach Anspruch 7, dadurch gekennzeichnet, daß als chiraler Diphosphinligand (S)-(-)-2,2'Bis(di-p-tolylphosphino)-1,1'-binaphthyl oder Diphosphinligand (S)-(-)-2,2'Bis(diphenylphosphino)-1,1'-binaphthyl verwendet wird.
- 20 9. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 8, dadurch gekennzeichnet, daß die Reaktionstemperatur zwischen 0 und 200°C liegt.
- 25 10. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 9, dadurch gekennzeichnet, daß das Verhältnis Katalysator/Substrat zwischen 1:5000 und 1:50 liegt.
- 30 11. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 10, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrierung unter 1-200 bar Wasserstoff durchgeführt wird.
12. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der Ansprüche 1 bis 11, dadurch gekennzeichnet, daß die Hydrierung in Gegenwart eines Alkohols durchgeführt wird.
- 35 13. Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der Formel I nach einem oder mehreren der vorhergehenden Ansprüche, dadurch

gekennzeichnet, daß es sich bei dem chiralen, nicht-racemischen Katalysator um einen Übergangsmetallkomplex handelt, enthaltend Sulfat, Chlorid, Methansulfonat, Toluolsulfonat, Hexachloroantimonat, Hexafluoroantimonat oder Trifluormethansulfonat als Anion.

5

10

15

20

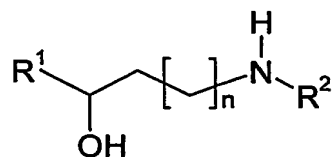
25

30

35

Zusammenfassung

Die Erfindung betrifft Verfahren zur enantioselektiven Herstellung von Aminoalkoholen der Formel I



10
worin R¹, R² und n die angegebenen Bedeutungen aufweisen.

15

20

25

30

35

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.